

Patients' concerns and reactions to Sartans with N-nitrosamine impurities

Sartans with N-nitrosamine impurities

Lessons Learnt Exercise

Interested Parties Meeting

Christine Dehn, German Heart Foundation,
Amsterdam, 4 November 2019


Setting the scene

- German Heart Foundation (member of European Heart Network = member of EMA's PCWP)
- Founded in 1979
- Representing 108,000 members (heart patients) and EHN patient organisations represent more than 500,000 members with a far greater outreach to people with CVD
- Main task: Educating the public/members about cardiovascular diseases and promotion of a heart healthy life, building a bridge between doctors and patients

Disclaimer

- This presentation is based on media coverage and patients' feedback
- The statements don't necessarily reflect my personal or my organisation's point of view
- I have no relationship with the pharmaceutical industry

Information by health authority



Über das BfArM • Arzneimittel • Medizinprodukte • Bundesopiumstelle • Forschung • Service

Valsartan

STARTSEITE → ARZNEIMITTEL → ARZNEIMITTELZULASSUNG → ARZNEIMITTELINFORMATIONEN
→ ARZNEIMITTELFÄLSCHUNGEN → FÄLSCHUNGEN, QUALITÄTSMÄNGEL, CHARGENRÜCKRUF (RAPID ALERT)
→ VALSARTAN

RSS-Feed: Valsartan

Aufgrund der gefundenen Verunreinigungen des Wirkstoffs Valsartan bei dem Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. erfolgt derzeit durch die pharmazeutischen Unternehmer und die zuständigen amtlichen Untersuchungsstellen der Landesbehörden und der Mitgliedstaaten eine umfassende Überprüfung aller Arzneistoffe, bei denen aufgrund ihrer chemischen Struktur und der verwendeten Synthese gleiche oder ähnliche Verunreinigungen auftreten können. Eine solche Prüfung auf Nitrosamine war bislang nicht vorgeschrieben. Bei den Untersuchungen der Wirkstoffe und zum Teil auch der Fertigarzneimittel können daher im Einzelfall auch weiterhin Chargen identifiziert werden, bei denen N-Nitrosodimethylamin (NDMA) oder N-Nitrosodiethylamin (NDEA) nachgewiesen werden. Anders als bei dem Wirkstoff Valsartan von Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., liegen diese Befunde aber in einem sehr niedrigen Bereich, der sich in den meisten Fällen innerhalb des Akzeptanzbereiches befindet. Alle Funde fließen in das Risikobewertungsverfahren auf europäischer Ebene ein, das unter Federführung der EMA stattfindet.

Die Überwachung des Arzneimittelverkehrs und die Überwachung der Guten Herstellungspraxis ist Aufgabe der Bundesländer. Für die Anordnung und Überwachung von Maßnahmen in Bezug auf Qualitätsmängel und der Guten Herstellungspraxis sind die Landesbehörden zuständig. Eine dieser möglichen Maßnahmen ist die Überwachung eines Rückrufs bestimmter Arzneimittelchargen. Eine Übersicht der von den pharmazeutischen Unternehmen an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) übermittelten Rückrufe valsartanhaltiger Arzneimittel befindet sich auf der [Homepage der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände](#).

Das BfArM sammelt Daten zu Arzneimittelrisiken und koordiniert den Informationsaustausch zwischen den für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs zuständigen Landesbehörden und den europäischen Behörden. Im Falle der Verunreinigung von Valsartan hatte das BfArM aufgrund des großen Informationsbedarfs der Öffentlichkeit initial ausführlich über die Hintergründe sowie die im Zuständigkeitsbereich der Landesbehörden liegenden Maßnahmen sowie Rückrufe informiert. Dies wird seitens des BfArM weiterhin dann erfolgen, wenn aufgrund der Funde Maßnahmen erforderlich werden, die im besonderen Maße eine Information der Öffentlichkeit notwendig machen. Ansonsten geben die hier publizierten Informationen den Stand vom 1. Februar 2019 wieder und werden nicht weiter aktualisiert.


Suchbegriff

ing • Service •

Valsartan

- zur Überblicksseite

FAQs



- Hinweise für Patienten
- Hinweise für Ärzte und Apotheker
- Hintergründe


Weitere Informationen

- Risikoinformation des BfArM vom 17.07.2018 mit Ergänzungen vom 21.09.2018, 01.02.2019 und 18.04.2019
- Pressemitteilung des BfArM vom 14.08.2018
- Pressemitteilung des BfArM vom 13.07.2018
- Pressemitteilung des BfArM vom 04.07.2018

Valsartan

- zur Überblicksseite

FAQs



- Hinweise für Patienten
- Hinweise für Ärzte und Apotheker
- Hintergründe

Weitere Informationen

- Risikoinformation des BfArM vom 17.07.2018 mit Ergänzungen vom 21.09.2018, 01.02.2019 und 18.04.2019
- Pressemitteilung des BfArM vom 14.08.2018
- Pressemitteilung des BfArM vom 13.07.2018
- Pressemitteilung des BfArM vom 04.07.2018



INFOS ZU BILDPLUS



WETTER



EPAPER



KONTAKT



ZEITUNGSABO



BILD SHOP



LOGIN



[🏠 BILDplus](#) [NEWS](#) [POLITIK](#) [GELD](#) [UNTERHALTUNG](#) [SPORT](#) [FUSSBALL](#) [LIFESTYLE](#) [RATGEBER](#) [REISE](#) [AUTO](#) [DIGITAL](#) [SPIELE](#) [REGIO](#) [VIDEO](#) [🔍](#)

25.10.2019 - 10:25 UHR [RATGEBER](#) > [GESUNDHEIT](#) > [KREBSGEFAHR! 900 000 NAHMEN VERUNREINIGTE VALSARTAN-BLUTDRUCKSENKER](#)

KREBSGEFAHR!

900 000 nahmen verunreinigte Blutdrucksenker

Risk of cancer: 900,000 took impured antihypertensives

Print media reach:
approx. 9 mio.



Valsartan-Skandal

Hunderttausende betroffene Patienten, viele offene Fragen

Sehr viele Menschen in Deutschland haben verunreinigte Blutdrucksenker eingenommen. Der Skandal offenbart große Probleme bei der Kontrolle von Medikamenten.

Valsartan scandal: Hundreds of thousands of patients affected, many unanswered questions. Many people have taken impured antihypertensives. Scandal reveals big problems in the control of medicines.

Ranks 3 in online news portals, 250 mio. visits per month



F.A.Z.-INDEX  2.358,79 -0,35 % DAX  12.853,89 -0,14 % EUR/USD  1,1109 +0,03 % DOW JONES  26.805,53 --

ALLE KURSE

ANZEIGE

Anzeige geschlossen von Google

Diese Werbung melden

Warum sehe ich diese Werbung? 

Active substance Valsartan
Does this medicine trigger cancer?

 WIRKSTOFF VALSARTAN

Löst die Medizin den Krebs aus?

VON ANDREAS MIHM, BERLIN - AKTUALISIERT AM 10.08.2018 - 08:21

Important
nationwide daily
newspaper, media
reach: 2.4 mio.

Health officials recall 260,000 packs of blood pressure pills because they 'may contain a cancer-causing chemical' – and some have been on the market for TWO YEARS

- Losartan, a commonly prescribed blood pressure medication, has been recalled
- The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency announced it today
- The pills may have been contaminated by a chemical



Ranks 8 in the UK & 61 Globally

Pharmacies recall heart drugs after chilling warning they contain chemical which can cause cancer

The common drugs, which come in pill and liquid form, are usually taken to help treat high blood pressure



By [Bradley Jolly](#), Online journalist
16:30, 6 JUL 2018

NEWS

Ranks 42 in the UK



Consulter
le journal

Le Monde

Deutsche
Herzstiftung



ACTUALITÉS ▾

ÉCONOMIE ▾

VIDÉOS ▾

OPINIONS ▾

CULTURE ▾

M LE M

SANTÉ

Partage 

Médicaments à base de valsartan : le risque de cancer est mis en avant

Des médicaments fabriqués par un laboratoire chinois avaient été retirés à la suite de la découverte d'une molécule classée cancérigène.

Par Pascale Santi - Publié le 03 août 2018 à 13h55 - Mis à jour le 03 août 2018 à 14h38

Le Monde

Consulter
le journal

ACTUALITÉS ▾

ÉCONOMIE ▾

VIDÉOS ▾

OPINIONS ▾

CULTURE ▾

M LE MAG ▾

SANTÉ

Partage 

Risque de cancer : après le valsartan, rappels de médicaments à base d'irbésartan

Certains lots de ces traitements contre l'hypertension contiennent des substances classées parmi les cancérigènes probables.

Le Monde avec AFP - Publié le 11 janvier 2019 à 19h28 - Mis à jour le 12 janvier 2019 à 06h36

Médicaments cancérigènes: deux autres laboratoires chinois épinglés



Accueil > Belgique > [Société](#)

Médicaments au Valsartan contaminés: les Belges mal informés

Un médicament pour patients en cardiologie a été infecté pendant six ans par une substance probablement cancérigène, la NDMA. Les lots contaminés ont été supprimés du marché belge depuis le 6 juillet. Mais Test-Achats dénonce un manque de communication envers le grand public.

Valsartan medicines contaminated: misinformed Belgians

A drug for cardiology patients was infected for six years with a possibly carcinogenic substance, NDMA. Contaminated lots have been removed from the Belgian market since July 6th. But Test-Achats denounces a lack of communication towards the general public



PUBBLICATO IL
26 Settembre 2019

ULTIMA MODIFICA
26 Settembre 2019
ora: 16:09



Salute, Ema: “Bisogna esaminare tutti i medicinali per impurità cancerogene”

Per precauzione, L'Agenzia europea per i medicinali vuole che sia verificato il rischio nitrosammine per ogni prodotto. La sostanza ha già portato il ritiro della ranitidina oggi e, nel 2018, del valsartan



*Health, EMA: "All medicines for carcinogenic impurities must be examined"
As a precaution, the European Medicines Agency wants the nitrosamine risk for each product to be verified. The substance has already led to the withdrawal of ranitidine today and, in 2018, of the valsartan*

Σε καραντίνα τα αντιϋπερτασικά φάρμακα που περιέχουν σαρτάνες - Οδηγίες σε ασθενείς και γιατρούς

Όταν αναστέλλεται ή ανακαλείται ένα πιστοποιητικό δραστηκός ουσίας από συγκεκριμένο παραγωγό της Κίνας, δεν θα πρέπει να διατίθενται νέες παρτίδες τελικού προϊόντος στην αγορά.

Quarantine of antihypertensive medicines containing sartans - Instructions to patients and doctors
When a certificate of active substance is suspended or revoked by a particular Chinese producer, no new batches of finished product shall be placed on the market.

11/02/2019

Uncontrolled dimensions takes the issue with carcinogenic drugs in hypertension
28/10/19



Ανεξέλεγκτες διαστάσεις παίρνει το θέμα με την καρκινογόνα ουσία σε φάρμακα κατά της υπέρτασης

Ποια φάρμακα με βαλσαρτάνη ανακαλούνται και τι πρέπει να κάνουν οι ασθενείς

ΕΛΛΑΔΑ / Τετάρτη 29 Αυγούστου 2018, 08:12:05 / Τελευταία Ενημέρωση: 08:39 / Πηγή: ΑΠΕ-ΜΠΕ

What valsartan medicines are withdrawn and what patients should do

29/08/2018

Content was neutral and similar to EMA's announcement



zu Herzkrankungen
Regelmäßig wertvolle Infos von unseren Herz-Experten

→ Hier abonnieren

„Die medizinischen Tipps im Herztippungs-Newsletter finde ich sehr gut. Kurz, präzise, leicht verständlich und direkt umsetzbar.“
Karin Plötz

- rtseite
- ip: Kostenfreier Newsletter
- gliedschaft
- ss über die Herzstiftung
- enden
- os zu Herzkrankheiten
- rstiftungs-Sprechstunde
- is gefährdet das Herz?
- vice für Herzpatienten
- vice für Ärzte u. Apotheker
- esse
- ntakt
- essemteilungen
- line-Pressemappe zu den rzwochen 2019
- line-Pressemappe zum rbericht 2018
- line-Pressemappe zu den rzwochen 2018
- line-Pressemappe zum rbericht 2017
- line-Pressemappe zu den rzwochen 2017
- line-Pressemappe zum rbericht 2016
- line-Pressemappe zu den rzwochen 2016
- line-Pressemappe zum rbericht 2015
- line-Pressemappe zum rbericht 2014
- line-Pressemappe zu den rzwochen 2014

Pressemitteilung der Deutschen Herzstiftung

Valsartan-Rückruf: Verunreinigte Blutdrucksenker

Was müssen Herzpatienten jetzt tun?

(Frankfurt am Main, 8. August 2018) Seit Anfang Juli rufen die Aufsichtsbehörden europaweit Blutdrucksenker mit dem Wirkstoff Valsartan zurück. In bestimmten Valsartan-haltigen Präparaten wurde die potenziell gefährliche Verunreinigung N-Nitrosodimethylamin (NDMA) gefunden, eine Substanz die von der internationalen Agentur für Krebsforschung, der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der EU als wahrscheinlich krebserregend für Menschen eingestuft wird. N-Nitrosodimethylamin und andere so genannte Nitrosamine finden sich beispielsweise im Zigarettenrauch und in gepökeltem oder geräucherterem Fleisch. Aktuell sind zahlreiche betroffene Chargen Valsartan-haltiger Arzneimittel vom Markt genommen. Betroffen sind zum jetzigen Zeitpunkt Nachahmerprodukte (Generika) der Originalprodukte. Es ist möglich, dass noch weitere Sartane von der Verunreinigung betroffen sind. Mittlerweile hat sich bestätigt, dass die zurückgerufenen Valsartan-Tabletten bis zu 22 Mikrogramm pro Tablette NDMA enthalten. Konkrete Grenzwerte für die täglich erlaubte Menge von NDMA gibt es nicht. Die mittlere Aufnahme von Nitrosaminen aus Lebensmitteln wird auf insgesamt 0,3 Mikrogramm pro Tag geschätzt. Bei Menschen, die täglich Belastung mit Nitrosaminen auf 17 bis 85 Mikrogramm pro Tag geschätzt. Eine aktuelle Übersicht über die mit NDI-haltigen Präparate ist abrufbar unter www.abda.de/amk-nachricht/artikel/online-chargebezogenen-rueckrufe-valsartan.

Was können betroffene Patienten tun?
Viele Patienten sind verunsichert. Sie will Präparat von der Verunreinigung betroffen Valsartan sie umsteigen können, ob sie ein anderes Sartan ersetzen sollen. „Patient aufsuchen und um eine Alternative bitte auf ein anderes gleichwertiges Valsarta

Informationsmaterial

für Betroffene und Interessierte

☎ 069 955128-400

Mo-Do 9

Expe

„Bedr

Herz

schüt

plötz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Bedr

Herz

Die Valsartan-Story Blutdrucktabletten unter Krebsverdacht: Fragen und Antworten

Was ist N-Nitrosodimethylamin?

N-Nitrosodimethylamin, kurz NDMA, zählt zur chemischen Stoffklasse der Nitrosamine. Nitrosamine sind organische Stickstoffverbindungen, die unter bestimmten Reaktionsbedingungen (saurer Milieu) aus nitrosierenden (beispielsweise Nitrit oder Stickoxid) oder aus nitrosierbaren Stoffen (Amine) entstehen. Aus Untersuchungen mit Tieren ist bekannt, dass Nitrosamine Krebs erzeugen können. Die im Tierversuch krebserzeugende Wirkung beruht darauf, dass Stoffwechselprodukte der Nitrosamine mit der Erbsubstanz DNA reagieren (genotoxische Kanzerogene), die Erbsubstanz schädigen und auf diese Weise Zellen zu unkontrolliertem Wachstum antreiben können. Aufgrund der tierexperimentellen Ergebnisse hat die Weltgesundheitsorganisation Nitrosamine im Jahr 2002 als auch beim Menschen „wahrscheinlich krebserregend“ eingestuft.

Wo kommen Nitrosamine vor?

Nitrosamine werden vor allem über die Nahrung aufgenommen, insbesondere über Lebensmittel wie gepökeltes oder geräucherter Fleisch und geräucherter Fisch. Die mittlere Aufnahme von Nitrosaminen aus Lebensmitteln wird auf insgesamt 0,3 Mikrogramm pro Tag geschätzt. Bei Menschen, die täglich 20 Zigaretten rauchen, kann die Belastung mit Nitrosaminen auf 17 bis 85 Mikrogramm pro Tag ansteigen.

Wie konnte NDMA in ein Arzneimittel gelangen?

Die Verunreinigung ist vermutlich auf ein verändertes Herstellungsverfahren beim chinesischen Zulieferer Zhejiang Huabai Pharmaceutical im Jahr 2012 (möglicherweise auch 2016) zurückzuführen. Aufgedecktes kann als Nebenprodukt N-Nitrosodimethylamin entstehen.



In welcher Konzentration ist NDMA in den verunreinigten Arzneimitteln enthalten?

Zum Zeitpunkt des Rückrufes (Juli) war nicht bekannt, ob und in welchen Konzentrationen NDMA in den hieraus hergestellten Arzneimitteln enthalten ist. Die Rückrufaktion wurde vorsorglich getroffen. Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker überprüfte Ende Juli Stichproben verschiedener vom Rückruf betroffener valsartanhaltiger Präparate. In den untersuchten Produkten wurden NDMA-Konzentrationen zwischen 3,7 und 22 Mikrogramm pro Tablette gefunden.

Gibt es einen Grenzwert?

Eine grundsätzlich unschädliche Konzentration kann für Nitrosamine ebenso wenig wie für andere krebserzeugende Stoffe angegeben werden. Wegen der fehlenden Wirkungsschwelle gilt für genotoxische Kanzerogene wie Nitrosamine grundsätzlich, sich ihnen so wenig wie möglich auszusetzen. Anfang August 2018 veröffentlichte die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) das vorläufige Ergebnis einer Untersuchung zu den möglichen Auswirkungen der Verunreinigung von Valsartan-Präparaten mit der potenziell krebserregenden Substanz. Danach könnte von 5000 Patienten, die die entsprechenden Präparate in

Verunreinigtes Valsartan aus der Produktion eines chinesischen Herstellers muss sich Juli aus dem Regalen genommen werden.

den letzten sieben Jahren täglich in der höchsten Dosis von 320 Milligramm eingenommen haben, ein zusätzlicher Fall von Krebs auftreten. Die amerikanische Arzneimittelbehörde schätzt das Krebsrisiko als etwas geringer ein als die EMA. Das tatsächliche Risiko, betont die EMA, kann erst bewertet werden, wenn alle Tests, die derzeit in den Prüflabors der EU stattfinden, abgeschlossen sind.

Wo können sich Patienten informieren?

Die Liste der betroffenen Chargen ist über die Webseiten der „Arzneimittelkommission der deutschen Ärztschaft“ und der „Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände“ abrufbar (siehe etwa <https://www.abda.de/amk-nachricht/artikel/online-nachricht-amk-liste-der-chargebezogenen-rueckrufe-valsartan-haltiger-arzneimittel>).

Was ist Patienten derzeit zu raten?

Patienten, die valsartanhaltige Arzneimittel einnehmen, sollten ihren Hausarzt aufsuchen und um eine Alternative bitten. In der Regel sollten Betroffene auf ein anderes gleichwertiges Valsartan-Präparat umsteigen, das nicht von der Verunreinigung betroffen ist. Spätestens bei der Ausstellung eines neuen Rezepts sollte die Umsetzung auf ein anderes, nicht betroffenes Valsartan oder ein anderes Sartan (beispielsweise Telmisartan und Candesartan) in gleich effektiver Dosierung erfolgen. Generell sollten Blutdrucksenker nicht abgesetzt werden. Ein plötzliches Absetzen blutdrucksenkender Medikamente kann bei Blutdruck-Patienten Blutdruckspitzen erzeugen, die Herz und Kreislauf gefährlich belasten können. Das gesundheitliche Risiko, das mit einem Absetzen des blutdrucksenkenden Arzneimittels verbunden ist, ist höher als das Risiko, das mit einem Absetzen des blutdrucksenkenden Arzneimittels verbunden ist.

Popular morning programme



Press release

Q&A in member magazine

Patients' feedback on GHF website

"I take Valsartan for years now and
I'm afraid."

"I took Valsartan and didn't have any problems with it. My cardiologist's team called me and informed me about the impurities. I called the producer and received the information that one batch was contaminated and the other was fine. **I will stop taking Valsartan because it could be contaminated with an additional substance that causes cancer.**"

"In the press I've been only alarmed, without any further explanation. **Nobody knows anything and we patients are left alone with our fears.** Thanks for the clarification."

Patients' feedback on GHF website

Deutsche
Herzstiftung



“Now the press reports that the HCT part in sartans can cause skin cancer. This is the second bad news (after Valsartan in summer 2018). This really worries me and **I wonder where is the safety for the patients?** Should we stop taking valsartan and take beta blockers instead?”

“I now take Candesartan, my diet is very good and healthy and I banned any harmful additives. **Now I'm really scared that I can't rely on the control of my drugs anymore.**”

“After the valsartan problem I now take Valsator and HCT and have a salty taste in my mouth. My GP didn't know the answer to that. **I searched the internet.** Salty taste and HCT is an issue and white skin cancer as well. **Why does the patient has to search for the reasons himself?** Why don't doctors read the studies?”

Patients' feedback on GHF website

Deutsche
Herzstiftung



“I had to change drugs twice (shortages) and **I’m now worried about the interactions** with my other medication.”

“I **stopped taking Valsartan** after I got aware of the scandal.”

“I **prefer a quick heart attack.** Better than a long cancer disease.”

Oral feedback from pat. reps.

- Not all pharmacies at country level were informed – discussions at the counter with worried patients
- What can be done? Robust systems for patient information – an information infrastructure

What generally happened

- Physicians actively called their patients, informed them
- Physicians changed drug with next prescription
- Patients asked for changing drugs themselves
- Problem of shortages
- Loss of trust: what will happen next?

Thank you!

Any questions?